

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

02 JUL 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 19 JUL 2004	
WIPO	PCT

EP04/7227

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 31 951.4

Anmeldetag: 15. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE
Erstanmelder: Bayer Aktiengesellschaft,
51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Pyrazoline

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Pyrazoline

5 Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Pyrazolinen als Arzneimittel, neue Pyrazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thrombo-

10 embolischen Erkrankungen.

Thrombozyten (Blutplättchen) sind ein wesentlicher Faktor sowohl in der physiologischen Blutstillung (Hämostase) als auch bei thromboembolischen Erkrankungen. Insbesondere im arteriellen System kommt Thrombozyten eine zentrale Bedeutung in der komplexen Interaktion zwischen Blutkomponenten und Gefäßwand zu. Uner-

15 wünschte Thrombozytenaktivierung kann durch Bildung plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

20 Einer der potentesten Plättchenaktivatoren ist die Gerinnungsprotease Thrombin, die an verletzten Blutgefäßwänden gebildet wird und neben der Fibrinbildung zur Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und mesenchymalen Zellen führt (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, 64, 1057-1068). An Thrombozyten in vitro und in Tiermodellen hemmen Thrombin-Inhibitoren die Plättchenaggregation bzw. die Bildung plättchenreicher Thromben. Beim Menschen können

25 arterielle Thrombosen erfolgreich mit Inhibitoren der Thrombozytenfunktion sowie Thrombin-Inhibitoren behandelt werden (Bhatt DL, Topol EJ, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 15-28). Deshalb besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Antagonisten der Thrombinwirkung auf Blutplättchen die Bildung von Thromben und das Auftreten von klinischen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall ver-

30 mindern. Weitere zelluläre Thrombinwirkungen, z.B. auf Gefäßendothel- und -glatt-

muskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten, sind möglicherweise für entzündliche und proliferative Erkrankungen verantwortlich.

5 Die zellulären Effekte von Thrombin werden zumindest teilweise über eine Familie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (Protease Activated Receptors, PARs) vermittelt, deren Prototyp der PAR-1-Rezeptor darstellt. PAR-1 wird durch Bindung von Thrombin und proteolytische Spaltung seines extrazellulär liegenden N-Terminus aktiviert. Durch die Proteolyse wird ein neuer N-Terminus mit der Aminosäuresequenz SFLLRN... freigelegt, der als Agonist („Tethered Ligand“) zur intramolekularen Rezeptoraktivierung und Übertragung intrazellulärer Signale führt. Von der Tethered-Ligand Sequenz abgeleitete Peptide können als Agonisten des Rezeptors eingesetzt werden und führen auf Thrombozyten zur Aktivierung und Aggregation.

15 Antikörper und andere selektive PAR-1-Antagonisten hemmen die Thrombin-induzierte Aggregation von Thrombozyten in vitro bei niedrigen bis mittleren Thrombinkonzentrationen (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 879-887). Ein weiterer Thrombinrezeptor mit möglicher Bedeutung für die Pathophysiologie thrombotischer Prozesse, PAR-4, wurde auf humanen und tierischen Thrombozyten identifiziert. In experimentellen Thrombosen an Tieren mit einem dem Menschen vergleichbaren PAR-Expressionsmuster reduzieren PAR-1-Antagonisten die Bildung plättchenreicher Thromben (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861).

25 In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Substanzen auf ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung geprüft. In der Praxis haben sich nur wenige Plättchenfunktionshemmer bewährt. Es besteht daher ein Bedarf an Pharmazeutika, die spezifisch eine gesteigerte Plättchenreaktion hemmen ohne das Blutungsrisiko erheblich zu erhöhen und damit das Risiko von thromboembolischen Komplikationen vermindern. Im Gegensatz zur Inhibition der Proteaseaktivität von Thrombin mit
30 direkten Thrombin-Inhibitoren sollte eine Blockade des PAR-1 zur Hemmung der

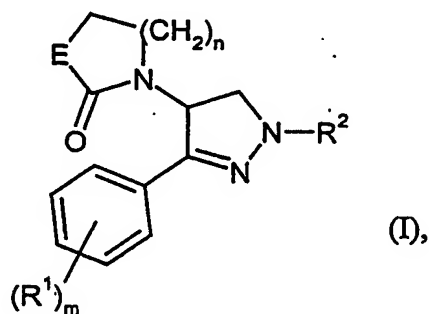
Thrombozytenaktivierung ohne Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes führen.

5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue PAR-1 Inhibitoren zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

10 EP-A 466 408, EP-A 438 690, EP-A 532 918 und WO 93/24463 beschreiben strukturell ähnliche Pyrazolin-Derivate und ihre Verwendung als Pestizide.

WO 02/00651 beschreibt Pyrazolin-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

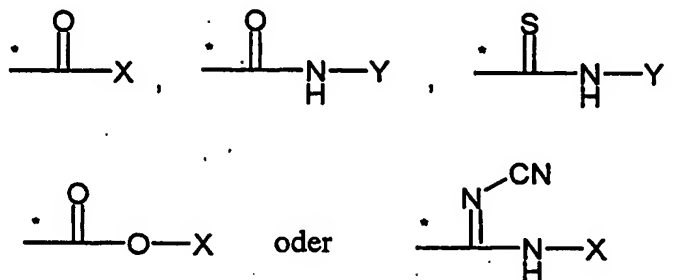
20 E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl,

Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5
10
R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

15
20
wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

25
zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

30
Die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder

Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

- 5 Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

10 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der Formel (I), ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, 25 Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

30 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

5 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

10 Alkylen steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit in der Regel 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält. Beispielsweise und vorzugsweise seien
15 genannt Methylen, Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. *C*₁-*C*₃-Alkylamino steht bei-
25 spielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-carbonyl.

- 5 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino-carbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino-carbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.
- 10
- 15

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, tert.-Butyl-carbonyl, n-Pentylcarbonyl und n-Hexylcarbonyl.

Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, tert.-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy und n-Hexylcarbonyloxy.

Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

5 Cycloalkyl steht für eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Norbornyl.

10 Aryl per se und "Aryl" in Aryloxy und Arylcarbonylamino steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenyloxy und Naphtyloxy.

15

Arylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino und Naphtylcarbonylamino.

20 Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

25

30 Heterocyclyl steht für einen gegebenenfalls benzokondensierten, mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 3 bis 10, vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der

Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydro-thienyl, Pyran-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyran-yl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepin-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

5

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

10

Wenn Reste in den Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

20

in welcher

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

25

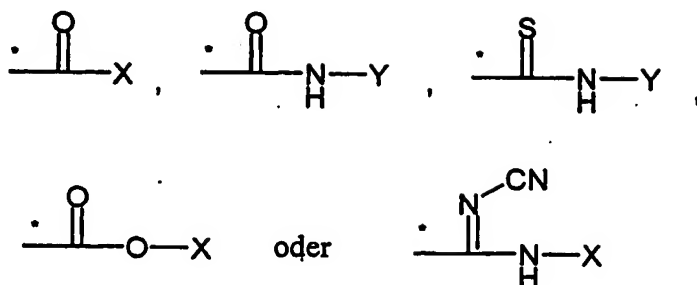
m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

30

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

5

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

10

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5-bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

15

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

20

25

5 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyl-amino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

10 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

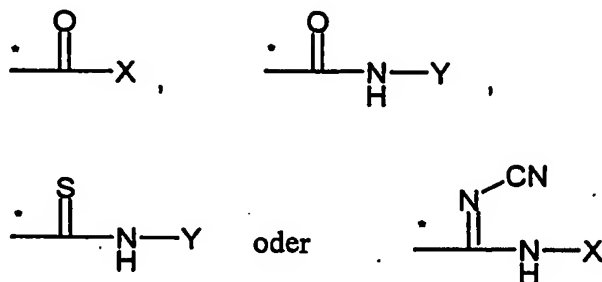
25 E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

30 n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl oder Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

10 * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

15 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

20 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, 25 Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-

carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

5 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, Naphthyl, Phenylloxy, Benzylloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyloxy steht,

15 wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25 in welcher

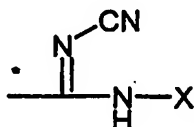
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0 oder 1 steht,

30 n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

5.

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10

in welcher

E für Methylen steht,

15

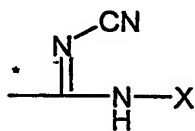
m für 1 steht,

n für 1 steht,

R¹ für Halogen steht,

20

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

25

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_6) -Alkylen- R^4 steht,

R^3 für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_5-C_6) -Cycloalkyl steht,

5

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkoxy,

10

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

15

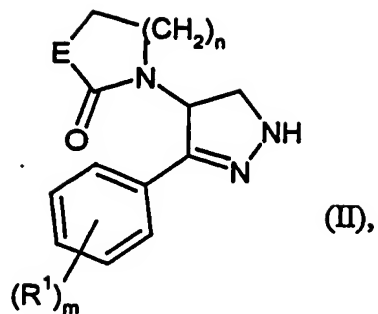
wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkoxy,

20

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I); wobei Verbindungen der Formel

25

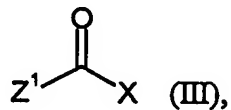


in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel

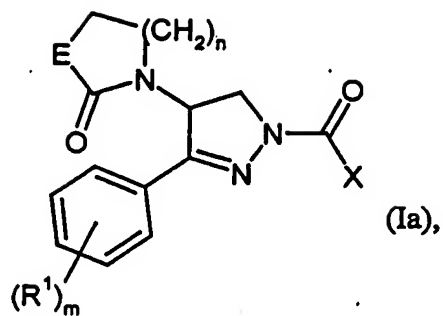


in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5

oder

[B] mit Verbindungen der Formel

10

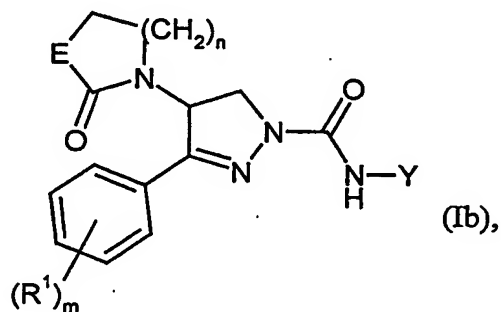


in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15

zu Verbindungen der Formel



in welcher

20

R^1 , E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

5 [C] mit Verbindungen der Formel

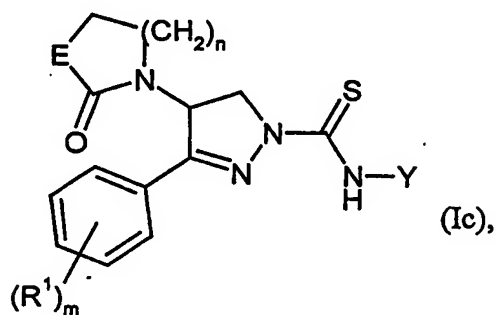


in welcher

10

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



15

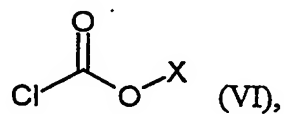
in welcher

R^1 , E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

20

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

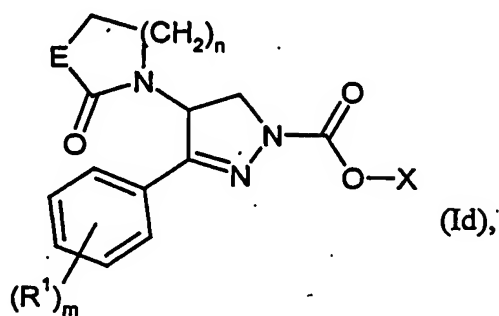


in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

5

zu Verbindungen der Formel



in welcher

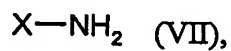
10

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

15

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel



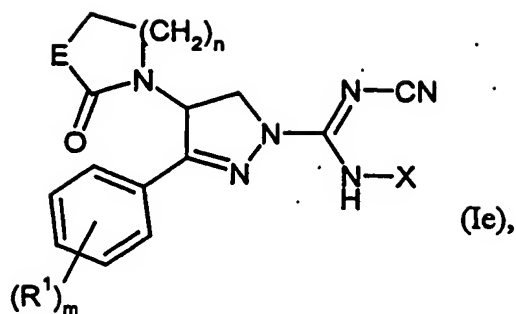
20

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel

25



in welcher

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die allgemeine Formel (I) umfasst die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie).

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Halogen), Verfahren [B], Verfahren [C] und Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natrium-

hydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Hydroxy) erfolgt im Allgemeinen in
5 inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide
10 wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

25 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, oder Mischungen der Basen, bevorzugt ist eine Mischung aus 4-Dimethylaminopyridin und N-Methylmorpholin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBt), 4-Dimethylaminopyridin und N-Methylmorpholin durchgeführt.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

15 Die Umsetzung gemäß Verfahren [E] erfolgt vorzugsweise in zwei Stufen:

Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

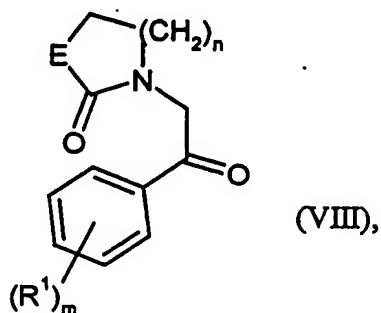
20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, bevorzugt ist iso-Propanol.

Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

30

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5 in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

in einem zweistufigen Verfahren zunächst mit Formaldehyd und anschließend mit Hydrazinhydrat umgesetzt werden.

15

Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

20

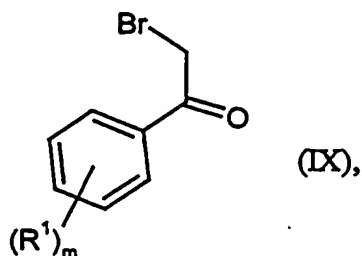
Basen sind beispielsweise organische Basen wie Aminbasen, z.B. Piperidin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt ist Piperidin.

25

Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

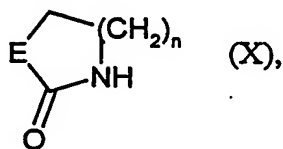
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

- 10 R^1 und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der Formel



in welcher

- 15 E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls unter Zusatz von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

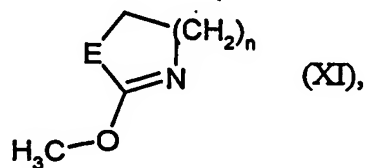
20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie

Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

5 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Pyridin oder DBU, bevorzugt ist Natriumhydrid.

10 In einem alternativen Verfahren können unter denselben Reaktionsbedingungen auch anstelle von Verbindungen der Formel (X) Verbindungen der Formel



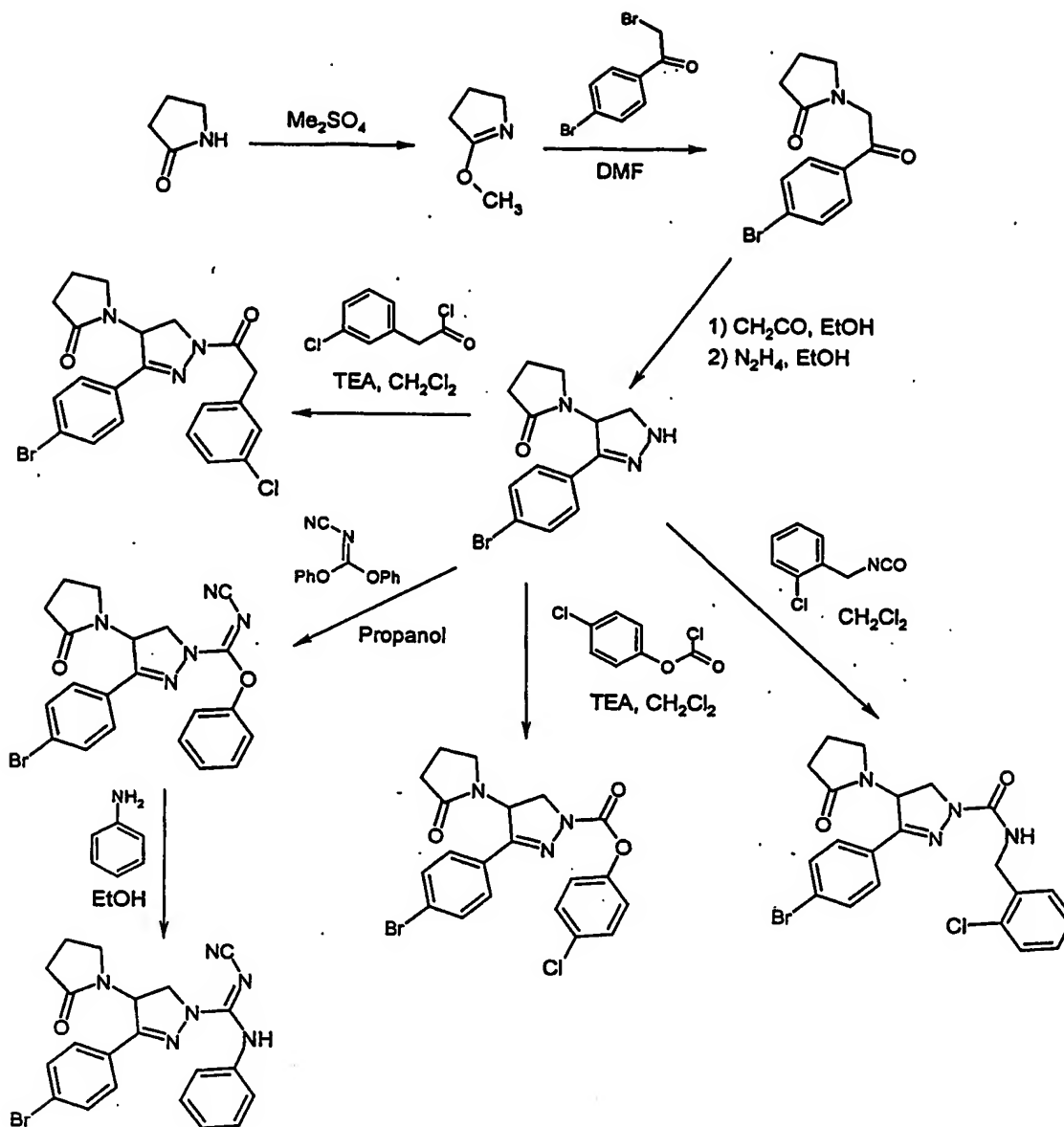
15 in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umgesetzt werden.

20 Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) und (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

25 Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Syntheschemat verdeutlicht werden.

Schema 1:



5 Die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Es handelt sich dabei um PAR-1 Inhibitoren.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindungen der Formel (I), ihrer Salze, ihrer Solvate und der Solvate ihrer Salze zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise Herz-Kreislauf Erkrankungen, beispielsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen Komplikationen.

10 Hierzu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Herzinfarkt, stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, wie z. B. thrombotischer Hirnschlag und thromboembolischer Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, Reokklusion und Restenose nach Koronarinterventionen (Reokklusion und Restenose nach percutanen Koronarinterventionen, Reokklusion und Restenose nach koronaren Bypassoperationen), disseminierte intravasale Gerinnung, tiefe Venenthrombosen und Thromboembolie.

15 Weiterhin können die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze eingesetzt werden zur Unterstützung von thrombolytischer Therapie, zur Beeinflussung der Wundheilung, bei der Vorbeugung und Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, wie z.B. Restenose, koronaren Herzkrankheiten, cerebralen Ischämien und peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, von Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis, entzündlichen Darmerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, von degenerativen Erkrankungen, wie z.B. neurodegenerativen Erkrankungen und
20 Osteoporose und von neoplastischen Erkrankungen, wie z.B. Krebs.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer Salze, ihrer Solvate und der Solvate ihrer Salze zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor
30 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der der Verbindungen der Formel (I), ihrer Salze, ihrer Solvate und der Solvate ihrer Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

5

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindungen der Formel (I), ihrer Salze, ihrer Solvate und der Solvate ihrer Salze.

10

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

15

Der Wirkstoff, die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze, kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

20

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

25

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung des Wirkstoffes kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und

30

Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Verbindungen der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel (I), ihre Salze, ihre Solvate oder die Solvate ihrer Salze, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg je 24 Stunden.

5

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

10

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

15

A) BeispieleAbkürzungen:

Boc	Tert.-Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CO ₂	Kohlendioxid
d	Tag
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	Der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	Gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	Konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min.	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)

TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

HPLC und LC-MS Methoden:

5 **Methode 1 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 6.5min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 2 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

15 **Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%B → 4.5min 90%B; Ofen: 50°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

20

25 **Methode 4 (LC-MS):** Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 95%A → 1.8min 25%A → 1.9min 10%A → 3.2min 10%A; Ofen: 40°C, Fluss: 3.0ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

5 **Methode 5 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 6 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 15min 90%B; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.

15 **Methode 7 (GC-MS):** Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30m x 250µm x 0.25µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

20 **Methode 8 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10µm, 350x30mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: t-Butylmethylether/Essigsäureethylester 90/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

25 **Methode 9 (HPLC):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: t-Butylmethylether /Essigsäureethylester 40/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

30 **Methode 10 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x20mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Iso-Hexan /Essigsäureethylester 20/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

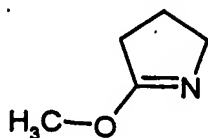
Methode 11 (HPLC): Analytische HPLC: Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Iso-Hexan /Essigsäureethylester 3/7; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 12 (HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Chiralcel OD (250x20mm); Methanol/Isopropanol 1/1; Temperatur: 24°C; Fluss: 20ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

10

Ausgangsverbindungen:**Beispiel I**

5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrrol



20 g (235 mmol) Pyrrolidin-2-on werden zu 22.2 ml (235 mmol) Dimethylsulfat gegeben und die erhaltene Mischung wird 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml ges. wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegeben und 30 min gerührt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird durch Destillation (70 mbar) gereinigt. Man erhält 10.2 g (44% d. Th.) des gewünschten Produktes.

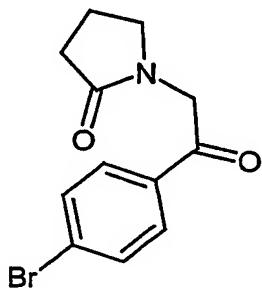
GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.57$ min

MS (ESIpos): $m/z = 99$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.95$ - 2.12 (m, 2H), 2.46 (dd, 2H), 3.66 (tt, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.

Beispiel II

1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



Eine Lösung von 26.4 g (94.9 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 90 ml DMF wird mit 11.3 g (114 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingetrührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 17.2 g (64% d. Th.) des gewünschten Produktes.

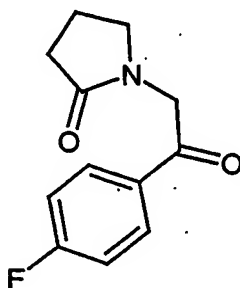
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 282$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.12$ (dt, 2H), 2.47 (dd, 2H), 3.48 (dd, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.83 (d, 2H) ppm.

Beispiel III

1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



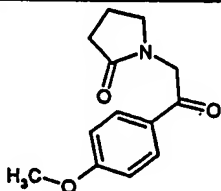
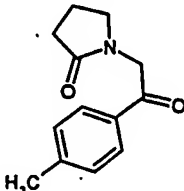
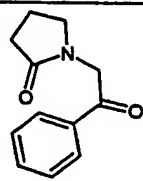
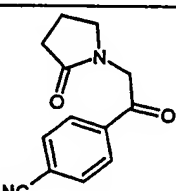
Eine Lösung von 4.00 g (18.4 mmol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-ethanon in 15 ml DMF wird mit 2.19 g (22.1 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingetrührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1 → Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 3.93 g (90% d. Th.) des gewünschten Produktes.

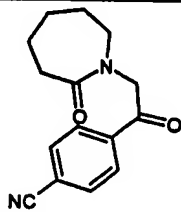
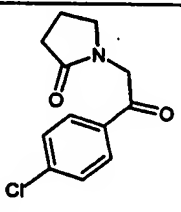
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.56$ min

MS [DCI (NH₃)] : m/z = 222 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.93-2.07 (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 3.39 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.03-8.11 (d, 2H) ppm.

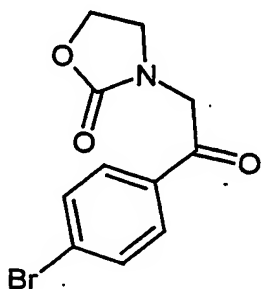
- 5 In Analogie zu Beispiel II werden die Verbindungen der Beispiele IV bis IX hergestellt.

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
IV		37%	3.53 (1)	251 [M+NH ₄] ⁺
V		51%	3.77 (1)	235 [M+NH ₄] ⁺
VI		74%	3.49 (1)	221 [M+NH ₄] ⁺
VII		81%	3.40 (1)	246 [M+NH ₄] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
VIII	 Edukt: Caprolactim- methylether	63%	4.25 (1)	310 [M+H] ⁺
IX		92%	3.81 (1)	255 [M+NH ₄] ⁺

Beispiel X

3-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl]-1,3-oxazolidin-2-on



5

10

Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 3.6 ml THF wird mit 157 mg (1.80 mmol) 1,3-Oxazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es werden 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid sowie eine Lösung von 500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 3.6 ml THF hinzugegeben und anschließend wird 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natrium-

sulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) aufgereinigt. Man erhält 49 mg (8% d. Th.) des gewünschten Produktes.

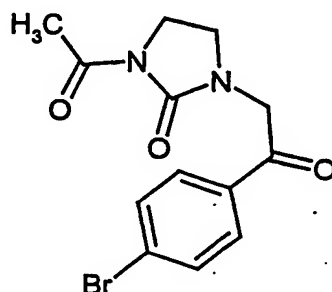
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.94$ min

5 MS [DCI (NH_3)]: $m/z = 301$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.55$ (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H) ppm.

Beispiel XI

10 1-Acetyl-3-[2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl]imidazolidin-2-on



15 Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 4 ml THF wird mit 230 mg (1.80 mmol) 1-Acetylimidazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es wird mit 4 ml THF verdünnt und die Suspension wird zu einer Mischung von 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid und 500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 4 ml THF gegeben. Es wird anschließend 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 139 mg (24% d. Th.) des gewünschten Produktes.

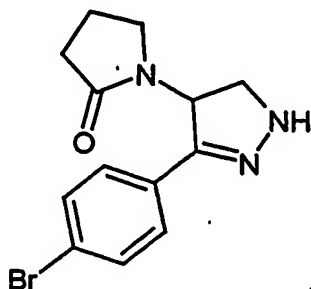
20 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.05$ min

25 MS (ESIpos): $m/z = 325$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 4.44 (dd, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H) ppm.

Beispiel XII

5 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



10 Zu einer Lösung von 4.67 g (16.6 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel II) und 2.01 g (24.8 mmol) Formaldehyd in 25 ml Ethanol wird 2.46 ml (24.8 mmol) Piperidin getropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 6 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol suspendiert und mit 2.86 g (57.1 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit einem Gemisch aus 24 ml Diethylether und 8 ml Wasser verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.70 g (73% d. Th.) des gewünschten Produktes.

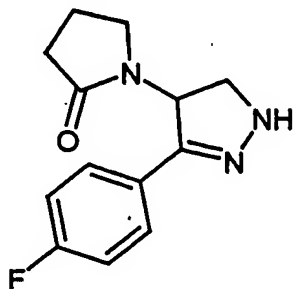
15 HPLC (Methode 1): R_t = 3.69 min

20 MS (ESIpos): m/z = 308 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.78-2.05 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H) ppm.

Beispiel XIII

1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



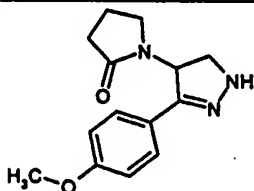
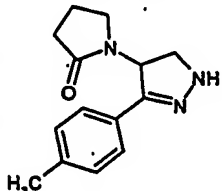
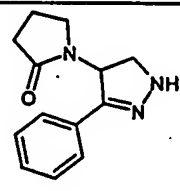
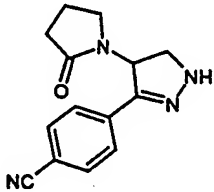
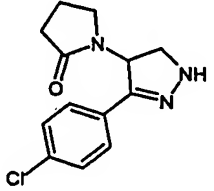
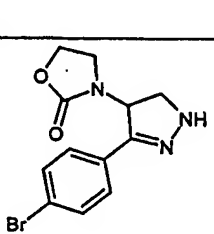
5 Zu einer Lösung von 3.90 g (17.6 mmol) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel III) und 2.15 g (26.4 mmol) Formaldehyd in 30 ml Ethanol wird 2.62 ml (26.4 mmol) Piperidin getropft. Es wird 18 h bei 70°C geführt. Nach Befreien vom Lösungsmittel wird das Rohprodukt in 30 ml Ethanol suspendiert und mit 4.49 g (90 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhält 2.19 g (34% d. Th.) des gewünschten Produktes.

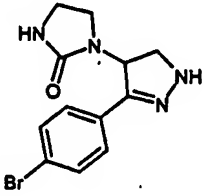
10 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.28$ min

MS (ESIpos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.76$ -2.05 (m, 2H), 2.23-2.48 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 7.01-7.19 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H) ppm.

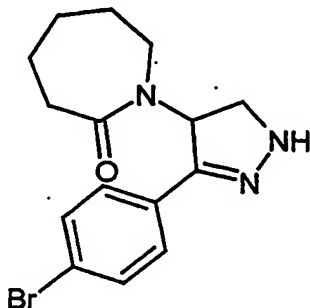
In Analogie zu Beispiel XII werden die Verbindungen der Beispiele XIV bis XX hergestellt.

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylen- ierung)	R _t [min] (Methode)	Masse
XIV		21% (50°C)	3.27 (1)	260 ESIpos [M+H] ⁺
XV		9% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.42 (1)	244 ESIpos [M+H] ⁺
XVI		19% (50°C 20h; dann 70°C 20h)	3.18 (1)	230 ESIpos [M+H] ⁺
XVII		50% (RT 48h)	3.35 (1)	255 ESIpos [M+H] ⁺
XVIII		67% (RT 48h)	3.61 (1)	264 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
XIX		21% (RT 20h)	3.76 (1)	310 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Temp. Methylen- ierung)	R _t [min] (Methode)	Masse
XX		24% (RT 20h)	2.18 (2)	311 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel XXI

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on



5

Zu einer Lösung von 1.90 g (6.31 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-azepan-2-on (Beispiel VIII) und 0.75 g (9.19 mmol) Formaldehyd in 15 ml Ethanol wird 0.67 ml (6.74 mmol) Piperidin getropft. Es wird 23 h bei RT gerührt, dann für 44 h bei 50°C. Nach Zugabe von 0.20 g (2.45 mmol) Formaldehyd wird 24 h bei 70°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum erhält man 2.63 g Rohprodukt. 0.69 g (2.15 mmol) des Rohproduktes werden in 15 ml Ethanol suspendiert und mit 0.38 g (7.52 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 7.5 ml Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.55 g (71 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

10

15

HPLC (Methode 1): R_t = 3.89 min

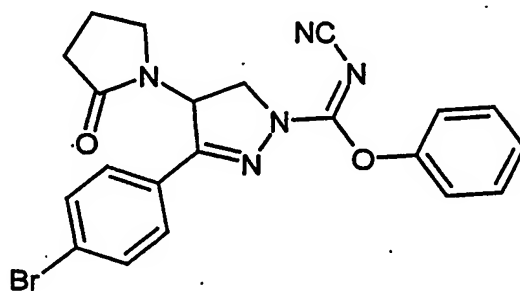
MS (ESIpos): $m/z = 338 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39\text{-}1.76$ (m, 6H), 2.54 (dd, 2H), 3.19 (mc, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 5.85 (br.s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H) ppm.

5

Beispiel XXII

3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



10

Eine Suspension von 387 mg (1.62 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 7.5 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (1.62 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Man erhält 409 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produktes.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.43$ min

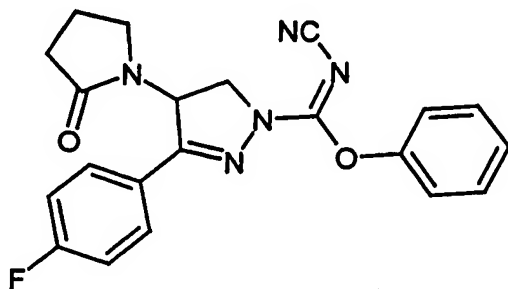
MS (ESIpos): $m/z = 452 (M+H)^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83\text{-}2.20$ (m, 2H), 2.25-2.57 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H) 7.52-7.61 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXIII

3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



5

Eine Suspension von 482 mg (2.02 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 9 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (2.02 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 570 mg (72 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

10

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.30$ min

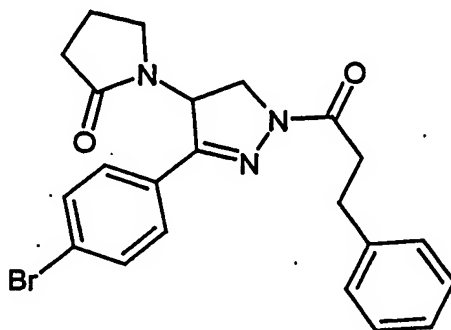
MS (ESIpos): $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.88-2.15$ (m, 2H), 2.30-2.53 (m, 2H), 3.02 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H) ppm.

15

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-phenylpropionyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-
pyrrolidin-2-on



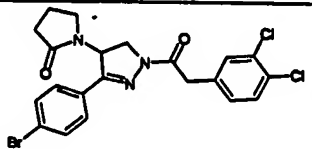
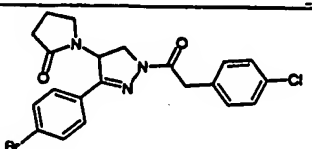
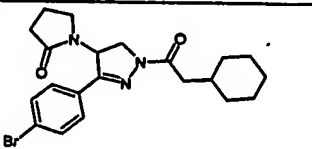
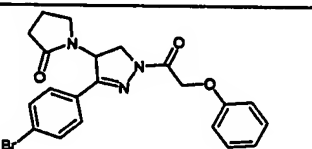
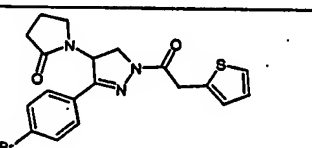
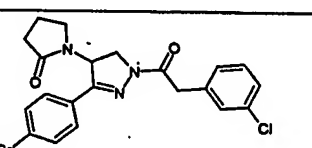
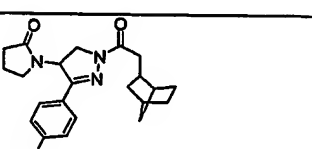
Eine Mischung von 77.1 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 0.04 ml (0.30 mmol) TEA in 2 ml Dichlormethan werden bei RT zu 50.6 mg (0.30 mmol) 3-Phenylpropionylchlorid gegeben. Die Lösung wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 1 ml DMSO und 0.4 ml Methanol warm verrührt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 79.2 mg (72% d. Th.) Produkt.

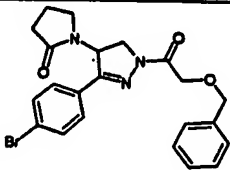
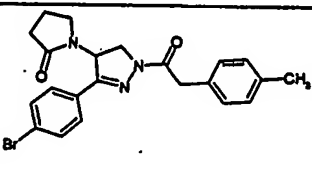
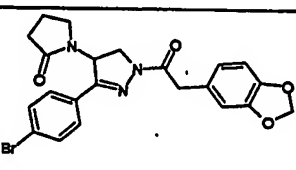
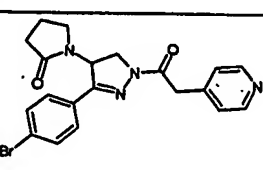
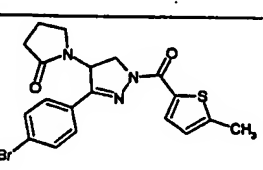
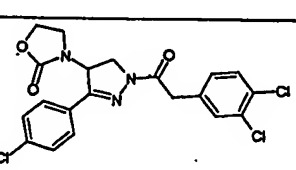
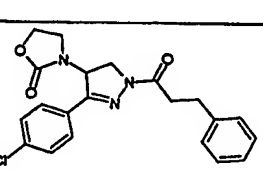
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.90$ min

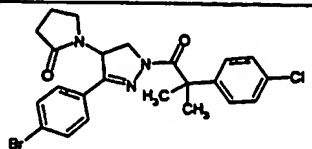
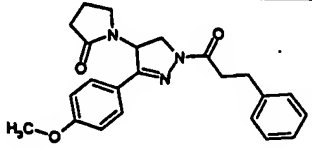
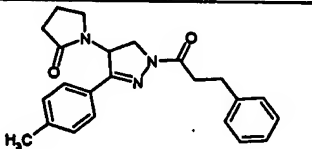
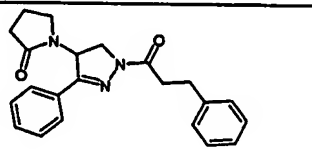
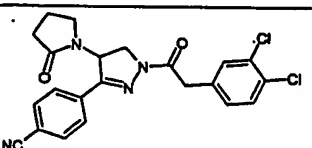
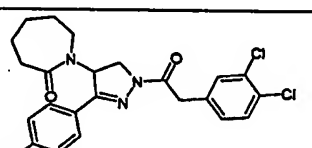
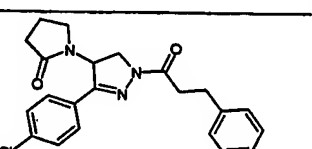
MS [DCI (NH_3): $m/z = 440$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ -2.08 (m, 2H), 2.20-2.47 (m, 2H); 2.65-2.78 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 5H), 3.90-4.09 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.49-7.65 (m, 4H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 1 werden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 25 hergestellt. Die Aufreinigung der Rohprodukte aus den Umsetzungen erfolgt durch Ver-
rühren und/oder durch Präparative HPLC.

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
2		70% (2h)	5.17 (1)	513 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
3		53% (2h)	4.97 (1)	477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
4		87% (18h)	5.25 (1)	449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
5		66% (2h)	4.80 (1)	459 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
6		35% (2h)	4.76 (1)	449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
7		62% (2h)	5.05 (1)	477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
8.		79% (2h)	5.33 (1)	444 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺

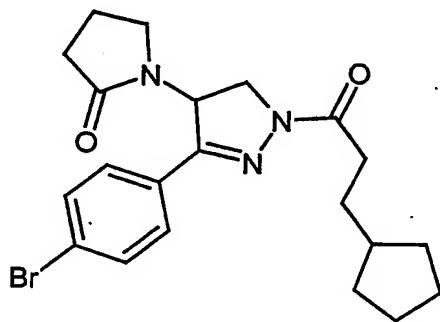
Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
9		79% (2h)	4.75 (1)	473 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
10		26% (2h)	4.99 (1)	457 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
11		59% (2h)	4.70 (1)	487 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
12		49% (18h)	3.82 (1)	427 ESIpos [M+H] ⁺
13		62% (18h)	4.86 (1)	432 ESIpos [M+H] ⁺
14		39% (18h)	5.17 (1)	453 ESIpos [M+H] ⁺
15		47% (18h)	4.88 (1)	398 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
16		63% (18h)	5.13 (1)	505 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
17		5% (18h)	3.55 (5)	392 ESIpos [M+H] ⁺
18		7% (2h)	3.70 (5)	376 ESIpos [M+H] ⁺
19		23% (2h)	4.61 (1)	362 ESIpos [M+H] ⁺
20		12% (48h)	4.76 (1)	458 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
21		79% (48h)	5.45 (1)	524 ESIpos [M+H] ⁺
22		56% (48h)	4.84 (1)	396 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
23		49% (48h)	5.14 (1)	467 ESIpos [M+NH ₄] ⁺
24		50% (48h)	5.17 (1)	468 ESIpos [M+H] ⁺
25		7% (4h)	4.63 (1)	441 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 26

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-cyclopentylpropionyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



19.6 mg (0.15 mmol) HOBt, 55.6 mg (0.29 mmol) EDC und 1 mg (0.01 mmol) DMAP werden als Suspension in 0.5 ml DMF zu 24.7 mg (0.17 mmol) 3-Cyclopentylcarbonsäure gegeben. Nach 5 min wird eine Suspension aus 0.06 ml (0.58 mmol) *N*-Methylmorpholin und 44.7 mg (0.15 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) hinzugefügt und das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel

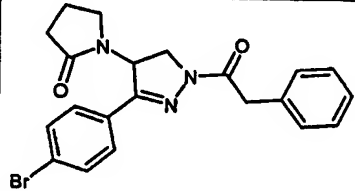
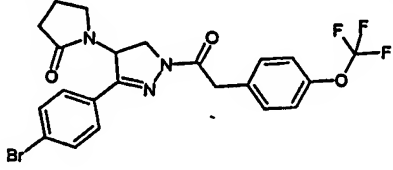
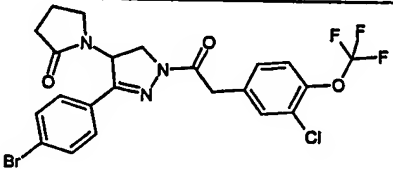
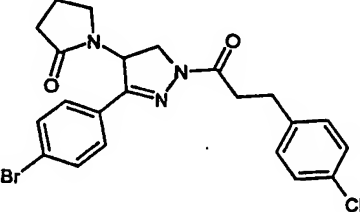
Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) liefert 17.3 mg (28 % d. Th.) Produkt.

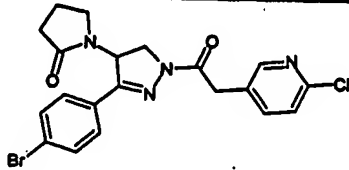
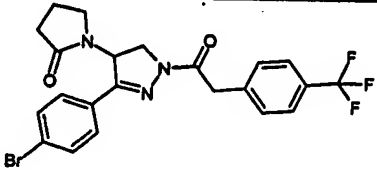
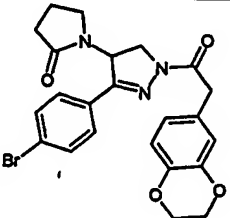
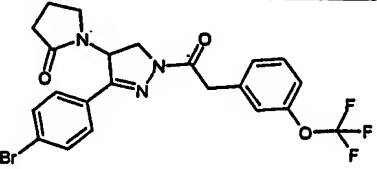
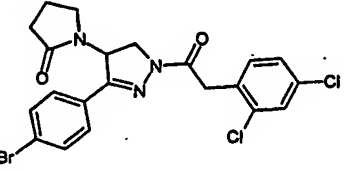
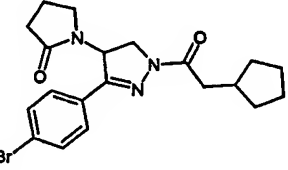
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.19$ min

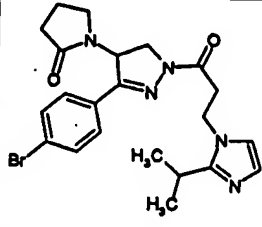
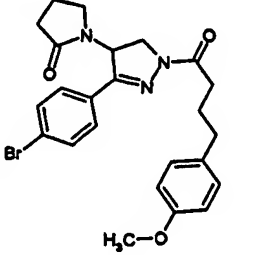
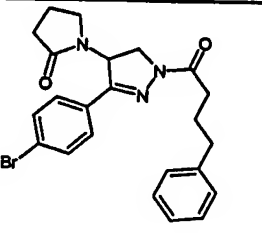
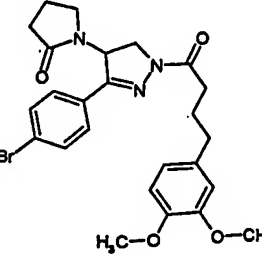
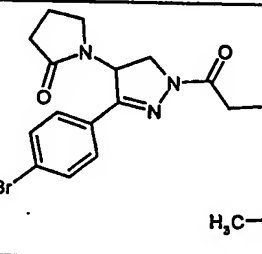
MS [DCI (NH_3)]: $m/z = 432$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

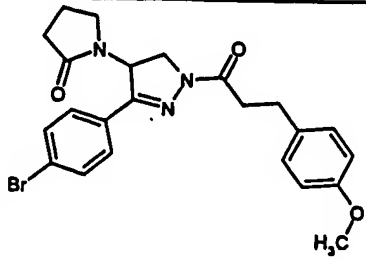
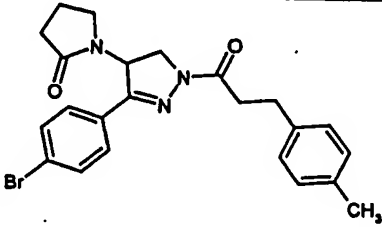
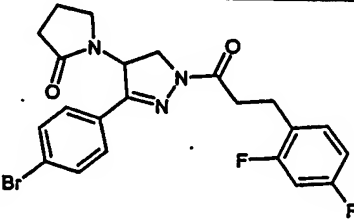
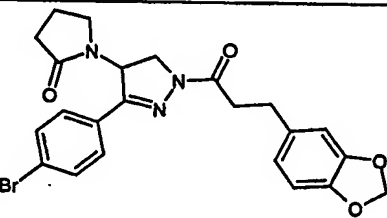
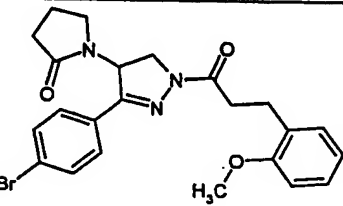
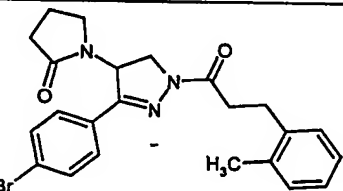
5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ -1.28 (m, 2H), 1.41-2.07 (m, 11H), 2.38 (ddd, 2H), 2.72-2.94 (m, 3H), 3.22 (ddd, 1H), 3.93-4.09 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H) ppm.

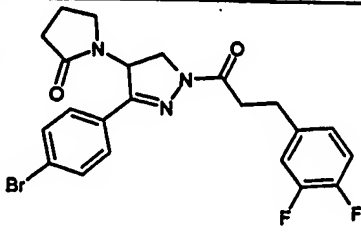
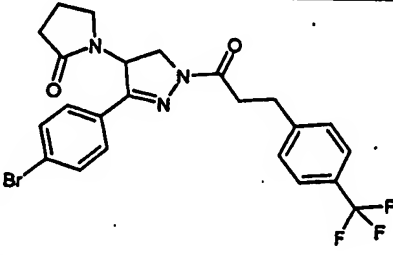
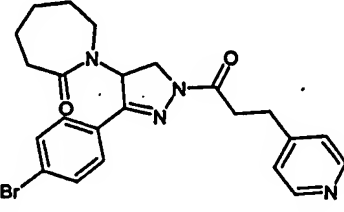
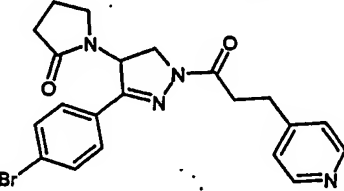
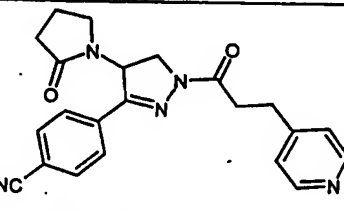
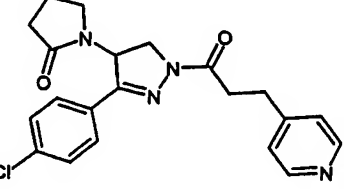
In Analogie zu Beispiel 2 werden die Verbindungen der Beispiele 27 bis 60 hergestellt.

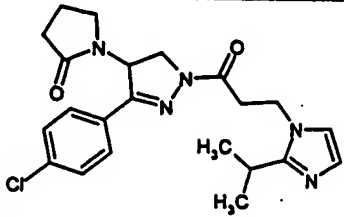
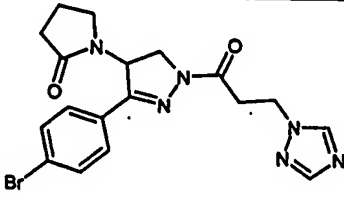
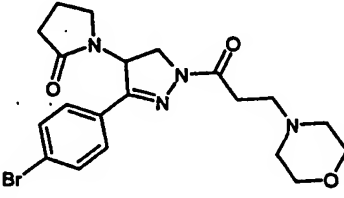
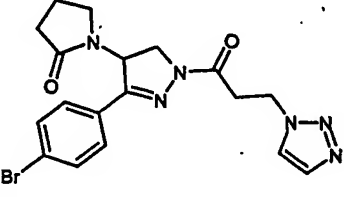
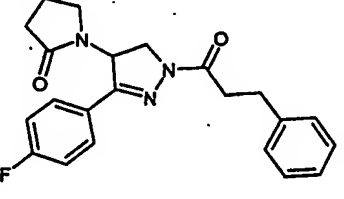
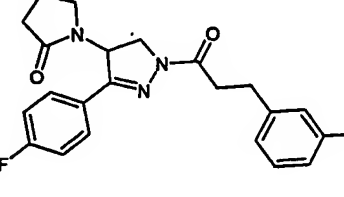
Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R_t [min] (Methode)	Masse
27		64% (18h)	4.74 (1)	426 ESIpos [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
28		62% (18h)	5.10 (1)	527 DCI (NH_3) [$\text{M}+\text{NH}_4$] ⁺
29		45% (18h)	5.28 (1)	561 DCI (NH_3) [$\text{M}+\text{NH}_4$] ⁺
30		42% (18h)	5.16 (1)	474 ESIpos [$\text{M}+\text{H}$] ⁺

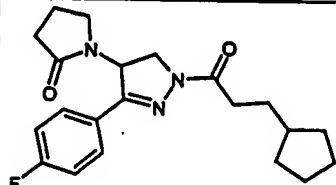
Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
31		54% (18h)	4.55 (1)	461 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
32		44% (18h)	5.14 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
33		55% (18h)	4.68 (1)	501 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
34		51% (18h)	5.20 (1)	527 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
35		22% (18h)	5.37 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
36		26% (18h)	3.17 (2)	418 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
37		38% (18h)	1.97 (2)	472 ESIpos [M+H] ⁺
38		49% (18h)	3.15 (2)	486 ESIpos [M+H] ⁺
39		50% (18h)	3.19 (2)	456 ESIpos [M+H] ⁺
40		35% (18h)	3.28 (3)	516 ESIpos [M+H] ⁺
41		19% (18h)	3.34 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
42		30% (18h)	3.32 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺
43		34% (18h)	3.54 (3)	456 ESIpos [M+H] ⁺
44		28% (18h)	3.46 (3)	478 ESIpos [M+H] ⁺
45		30% (18h)	3.28 (3)	486 ESIpos [M+H] ⁺
46		26% (18h)	3.43 (3)	472 ESIpos [M+H] ⁺
47		20% (18h)	3.52 (3)	456 ESIpos [M+H] ⁺

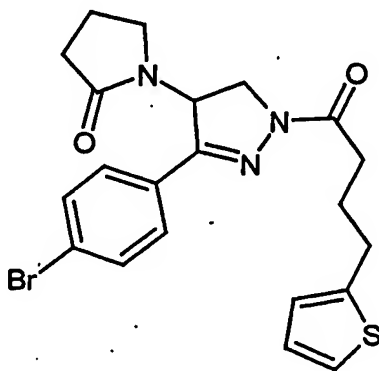
Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
48		9% (18h)	3.44 (3)	478 ESIpos [M+H] ⁺
49		29% (18h)	3.58 (3)	510 ESIpos [M+H] ⁺
50		28% (18h)	4.08 (6)	469 ESIpos [M] ⁺
51		52% (18h)	2.13 (3)	440 ESIpos [M+H] ⁺
52		31% (18h)	1.72 (3)	388 ESIpos [M+H] ⁺
53		27% (18h)	1.94 (3)	397 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
54		62% (18h)	3.91 (1)	428 ESIpos [M+H] ⁺
55		47% (18h)	2.45 (5)	431 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
56		25% (18h)	1.92 (5)	450 ESIpos [M+H] ⁺
57		69% (18h)	2.47 (5)	431 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
58		25% (18h)	4.61 (1)	380 ESIpos [M+H] ⁺
59		71% (18h)	4.56 (1)	410 ESIpos [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute (Rkt-Zeit)	R _t [min] (Methode)	Masse
60		24% (18h)	4.95 (1)	372 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel 61

1-{3-(4-Bromphenyl)-1-[4-(2-thienyl)-butanoyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}-pyrrolidin-2-on

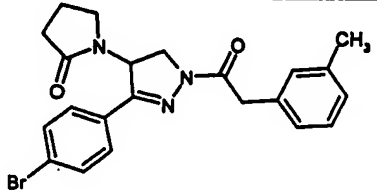
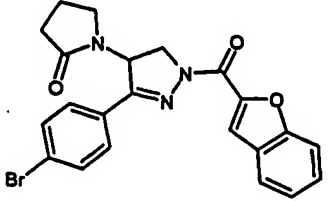
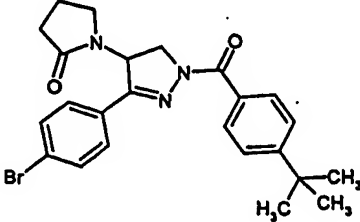
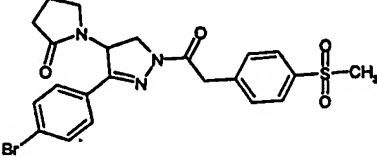
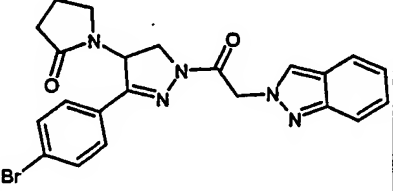
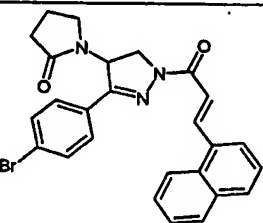


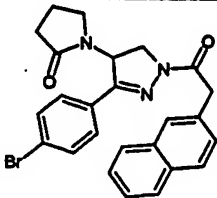
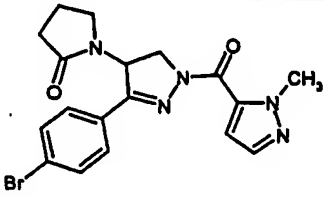
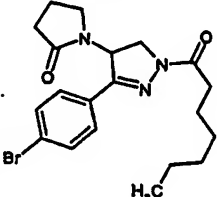
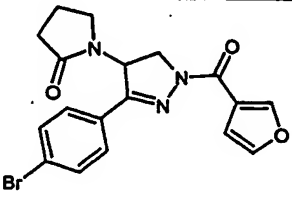
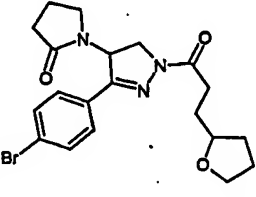
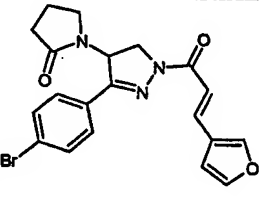
13.5 mg (0.10 mmol) HOBt, 28.8 mg (0.15 mmol) EDC, 40.4 mg (0.40 mmol) 4-Methylmorpholin und 17.0 mg (0.10 mmol) 4-Thiophenbutansäure werden als Suspension in DMF zu 30.8 mg (0.10 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) gegeben. Das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.1% Ameisensäure Gradient 30:70 -> 90:10) liefert 18.9 mg (41% d. Th.) Produkt.

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.19 min

LC-MS (ESIpos): m/z = 460 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel 61 werden die Verbindungen der Beispiele 62 bis 76 hergestellt.

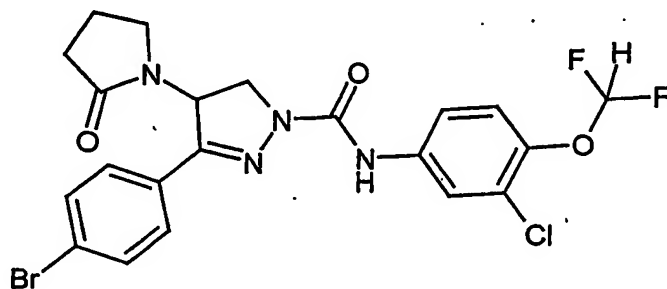
Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
62		59%	2.16 (4)	440 [M+H] ⁺
63		8%	2.13 (4)	452 [M+H] ⁺
64		44%	2.34 (4)	468 [M+H] ⁺
65		65%	1.85 (4)	505 [M+H] ⁺
66		44%	1.95 (4)	466 [M+H] ⁺
67		42%	2.37 (4)	488 [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
68		38%	2.23 (4)	476 [M+H] ⁺
69		34%	1.82 (4)	416 [M+H] ⁺
70		58%	2.36 (4)	420 [M+H] ⁺
71		57%	1.95 (4)	402 [M+H] ⁺
72		60%	1.92 (4)	434 [M+H] ⁺
73		56%	2.05 (4)	428 [M+H] ⁺

Bei- spiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse ESIpos
74		74%	1.91 (4)	483 [M+H] ⁺
75		31%	2.21 (4)	454 [M+H] ⁺
76		30%	2.16 (4)	519 [M+H] ⁺

Beispiel 77

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



5

Zu einer Lösung von 4300 mg (13.95 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in 140 ml Dichlormethan werden 3060 mg (13.95 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit Diethylether verrührt, filtriert und

10

der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird per Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol Gradient 95:5) gereinigt. Anschließend wird mit Diethylether verrieben, der Rückstand abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 6500 mg (88% d. Th.) Produkt.

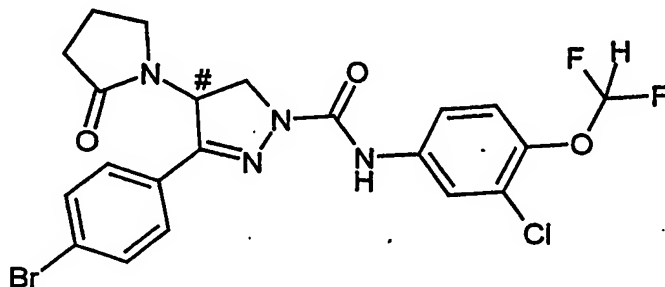
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.68$ -1.98 (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.98 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.68-7.82 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 78

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

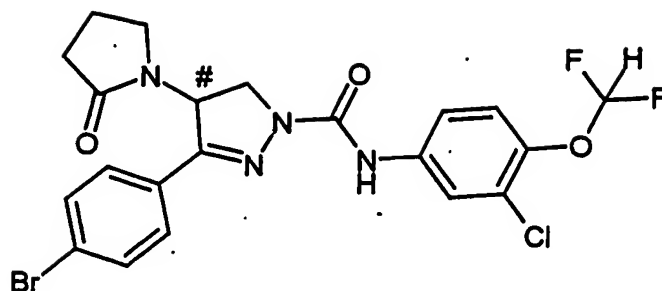


Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): $R_t = 5.35$ min.

Beispiel 79

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

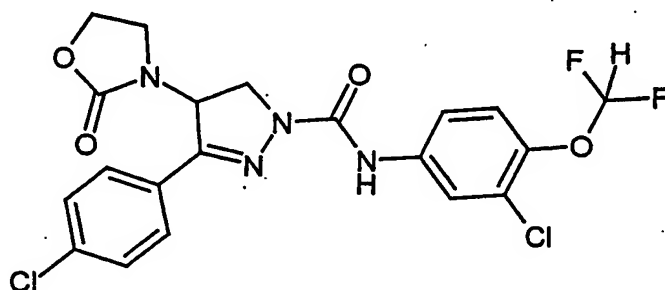


Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): $R_t = 7.56$ min.

Beispiel 80

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



Eine Lösung von 45 mg (0.17 mmol) 3-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on in 2 ml Dichlormethan wird zu 45 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-1-difluor-methoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit DMSO und Methanol verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen. Man erhält 48 mg (58% d. Th.) Produkt.

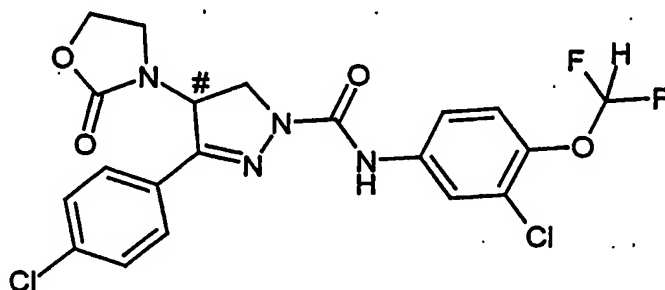
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.13 (ddd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 4.08-4.38 (m, 4H), 5.88 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.17-7.49 (m, 4H), 7.72-7.83 (m, 3H), 8.01 (s, 1H) ppm.

5 **Beispiel 81**

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



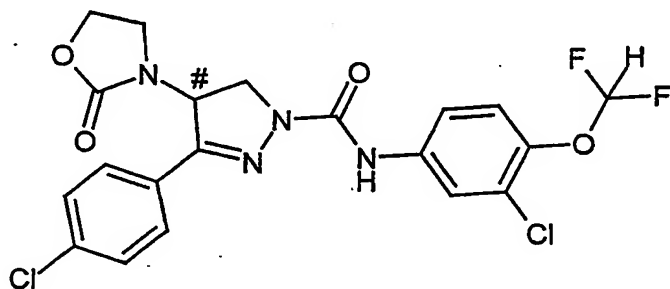
10

Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (>99% ee).

HPLC (Methode 11): R_t = 2.74 min.

15 **Beispiel 82**

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



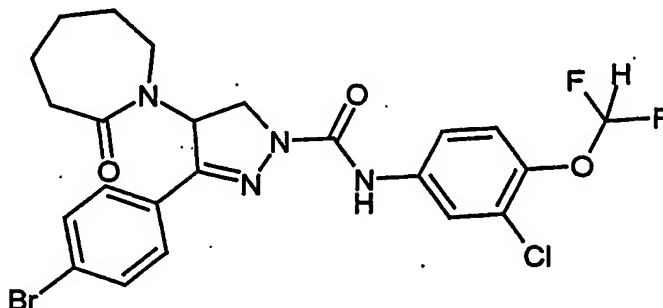
20

Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (96.8% ee).

HPLC (Methode 11): $R_t = 4.09$ min.

5 Beispiel 83

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxyphenyl)-amid



10 Eine Lösung von 79.4 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on (Beispiel XXI) in 2.0 ml Dichlormethan werden zu 62.2 mg (0.28 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 1 ml DMSO und 0.4 ml Methanol warm verrührt, über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rück-

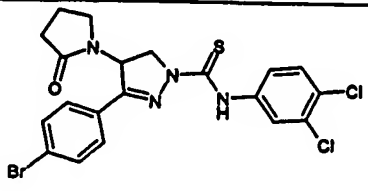
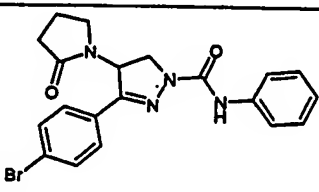
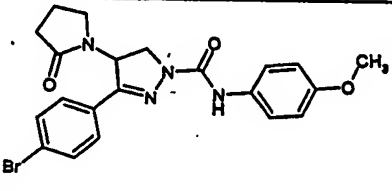
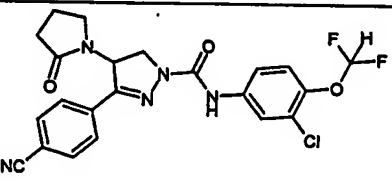
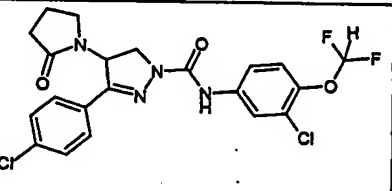
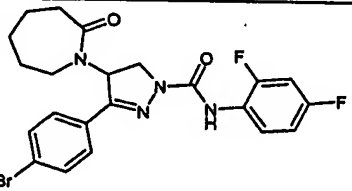
15 stand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 119.5 mg (91% d. Th.) Produkt.

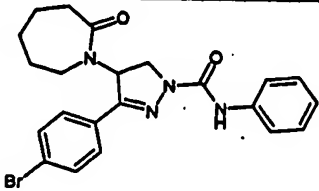
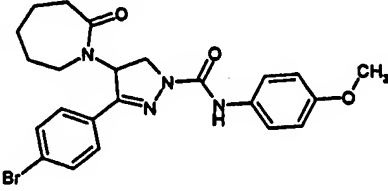
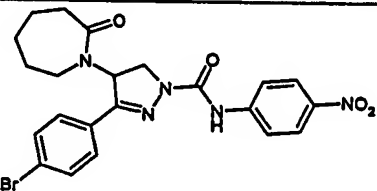
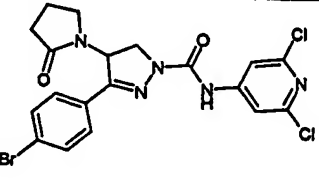
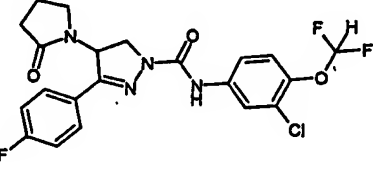
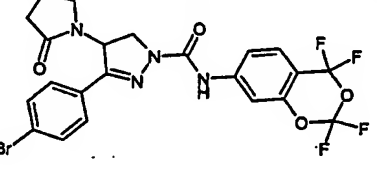
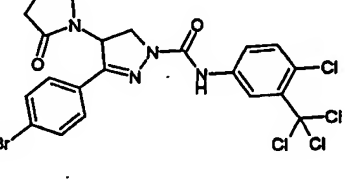
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.21$ min

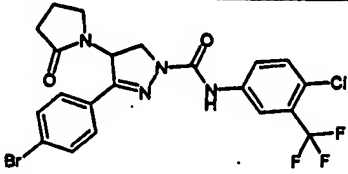
MS [DCI (NH_3)]: $m/z = 572$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ -1.21 (m, 1H), 1.34-1.81 (m, 5H), 2.55 (dd, 2H), 3.11 (dddd, 2H), 4.07 (dddd, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (mc, 4H), 7.77 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 83 werden die Verbindungen der Beispiele 84 bis 97 hergestellt.

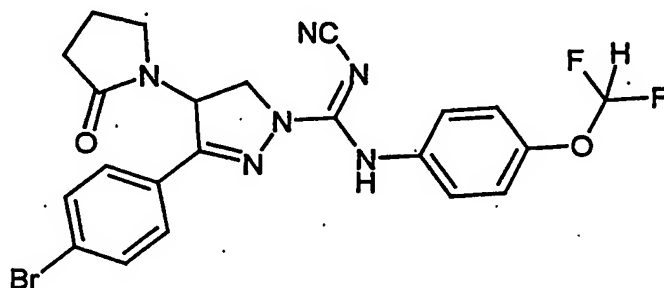
Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
84		80% 18 h	5.38 (1)	511 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
85		60% 18 h	4.75 (1)	444 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
86		52% 18 h	4.66 (1)	457 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺
87		87% 18 h	4.66 (1)	472 ESIpos [M+H] ⁺
88		79% 18 h	4.93 (1)	483 ESIpos [M+H] ⁺
89		62% 18 h	5.15 (1)	491 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
90		83% 18 h	5.01 (1)	455 ESIpos [M+H] ⁺
91		67% 18 h	4.93 (1)	485 ESIpos [M+H] ⁺
92		61% 18 h	4.92 (1)	500 EI [M] ⁺
93		45% 18 h	3.46 (3)	498 ESIpos [M+H] ⁺
94		66% 18 h	4.79 (1)	467 ESIpos [M+H] ⁺
95		73% 24 h	5.19 (1)	574 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺
96		80% 24 h	4.35 (6)	596 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute. Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
97		85% 24 h	5.18 (6)	546 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 98

3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-N'-(4-difluormethoxyphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 150 mg (0.33 mmol) 3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXII) und 105 mg (0.66 mmol) 4-Difluormethoxyphenylamin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Es wird über eine präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3%Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) vorgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und mittels nochmaliger präparativer HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser-Acetonitril Gradient: 90:10 -> 10:90) feingereinigt. Man erhält 19 mg (11% d. Th.) des gewünschten Produktes.

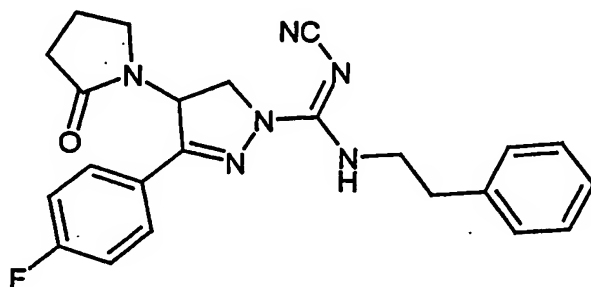
HPLC (Methode 1): R_t = 4.61 min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 517 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.83-2.20 (m, 2H), 2.24-2.57 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (d, 2H) 7.53-7.72 (m, 4H), 8.06 (s, 1H) ppm.

5 **Beispiel 99**

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



10

Eine Suspension von 60 mg (0.15 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 37 mg (0.31 mmol) (2-Phenylethyl)amin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag mit 2 ml Diethylether verrührt. Man erhält 61 mg (95% d. Th.) des gewünschten Produktes.

15

HPLC (Methode 1): R_t = 4.46 min

MS (ESIpos): m/z = 419 ($M+H$) $^+$

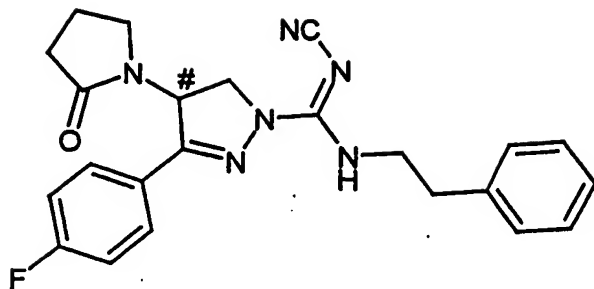
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.79-2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.32 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

20

Beispiel 100

N'-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

25

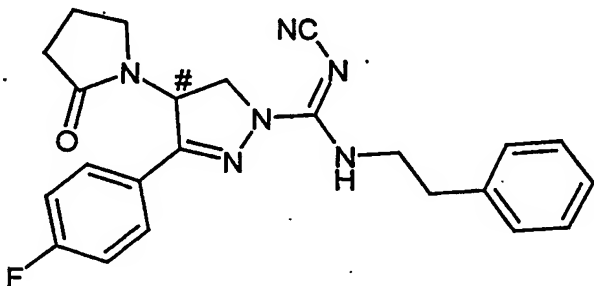


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.3% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 7.39$ min.

Beispiel 101

N'-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

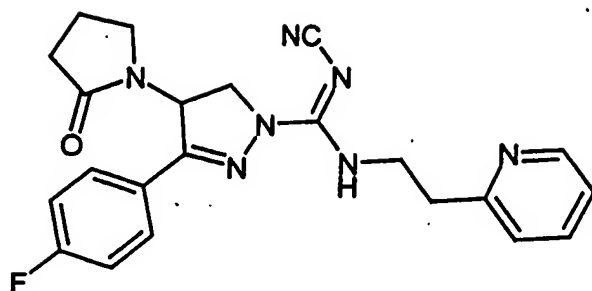


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 10.46$ min.

Beispiel 102

N'-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



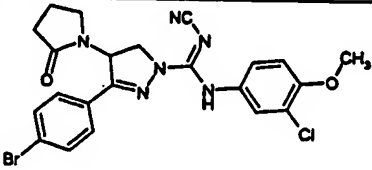
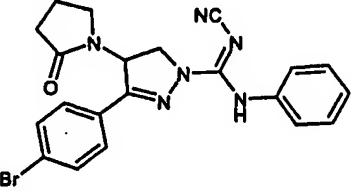
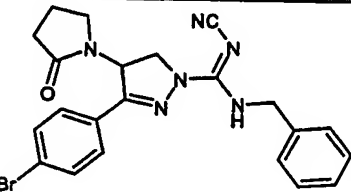
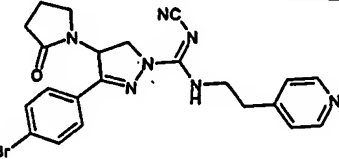
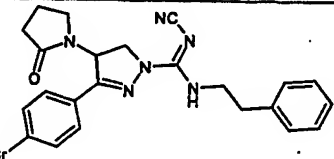
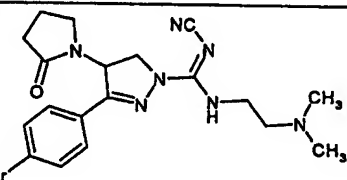
5 Eine Suspension von 40 mg (0.10 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 25 mg (0.20 mmol) (2-Pyridin-2-ylethyl)amin in 1.5 ml Ethanol wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag in 1 ml Diethylether und 0.5 ml Ethanol aufgenommen. Nach Kiesel-gel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 40:1) erhält man 13 mg (31% d. Th.) des gewünschten Produktes.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min

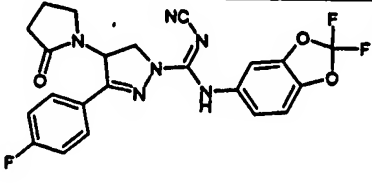
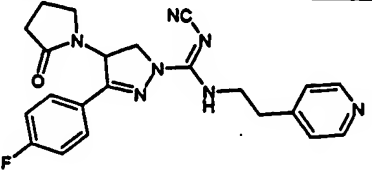
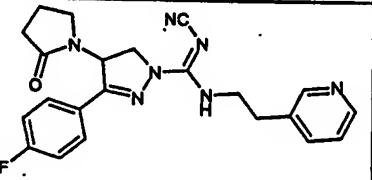
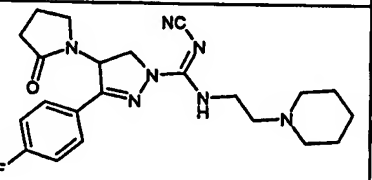
MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79$ -2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

15 In Analogie zu Beispiel 98 werden die Verbindungen der Beispiele 103 bis 118 hergestellt.

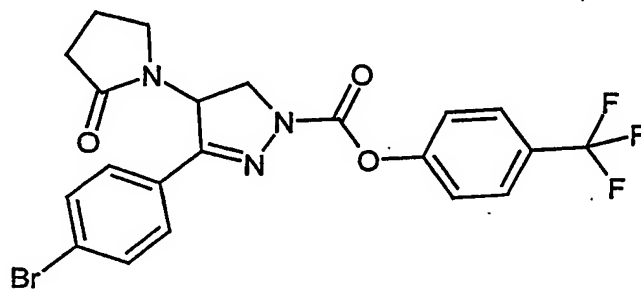
Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
103		67% 3 d	4.58 (1)	515 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
104		63% 3 d	4.43 (1)	451 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
105		83% 3 d	4.56 (1)	465 ESIpos [M+H] ⁺
106		66% 3 d	4.56 (1)	480 ESIpos [M+H] ⁺
107		60% 3 d	4.71 (1)	479 ESIpos [M+H] ⁺
108		38% 1 d	3.72 (1)	446 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
109		85% 1 d	3.81 (1)	472 ESIpos [M+H] ⁺
110		75% 1 d	3.87 (1)	486 ESIpos [M+H] ⁺
111		59% 3 d	4.36 (1)	455 ESIpos [M+H] ⁺
112		73% 1 d	3.74 (1)	488 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
113		54% 1 d	3.84 (1)	476 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺
114		20% 3 d	4.38 (1)	457 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute Rkt-Zeit	R _t [min] (Methode)	Masse
115		11% 3 d	4.54 (1)	471 ESIpos [M+H] ⁺
116		70% 1 d	3.59 (1)	420 ESIpos [M+H] ⁺
117		31% 1 d	3.65 (1)	420 ESIpos [M+H] ⁺
118		32% 3 d	3.71 (1)	426 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel 119

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-carbonsäureester



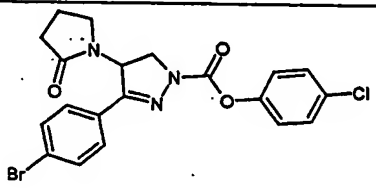
5 Eine Lösung von 77 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in Dichlormethan wird bei RT mit 0.04 ml (0.30 mmol) TEA und 67.4 mg (0.30 mmol) Chlorameisensäure-4-trifluormethylphenylester versetzt. Nach 2 h wird im Vakuum von Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3% Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 70:30 -> 10:90) gereinigt. Man erhält 65.6 mg (53% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

MS [DCI (NH₃)]: $m/z = 513$ (M+NH₄)⁺

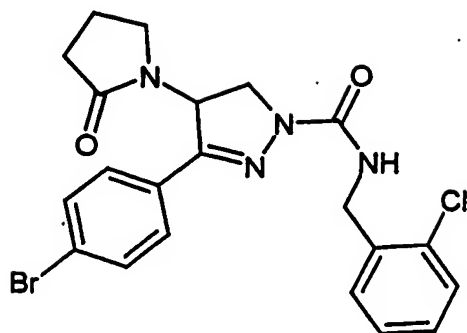
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83$ -2.12 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 4H) ppm.

15 In Analogie zu Beispiel 119 wird Beispiel 120 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse DCI (NH ₃)
120		76%	4.82 (1)	479 [M+NH ₄] ⁺

Beispiel 121

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-(2-chlorbenzyl)-carbonsäureamid



Eine Mischung von 50 mg (0.16 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 32.3 mg (0.19 mmol) 2-Chlorbenzylisocyanat in 2 ml Dichlormethan werden 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 29.1 mg (37% d. Th.) des Produktes.

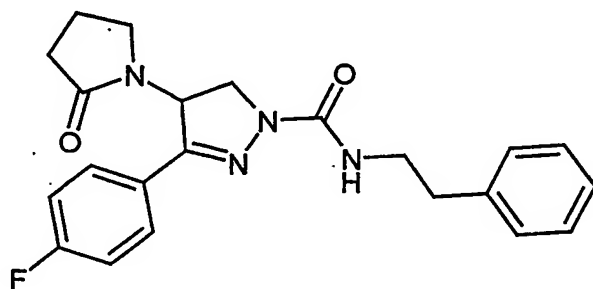
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.85$ min

MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.80$ -2.05 (m, 2H), 2.36 (mc, 2H), 2.89 (dt, 1H), 3.29 (dt, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 2H) ppm.

Beispiel 122

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



Eine Lösung von 60 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 43 mg

(0.29 mmol) (2-Isocyanatoethyl)benzol gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 42 mg (44% d. Th.) des Produktes.

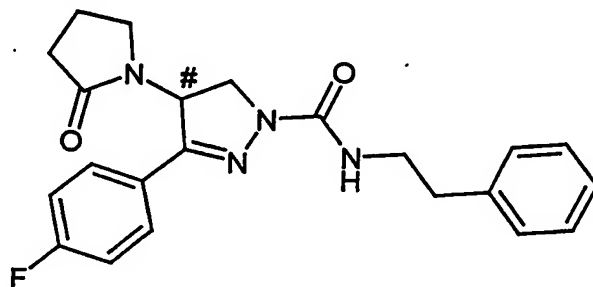
5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.48$ min

MS (ESIpos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.78$ -2.08 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 3H), 3.28 (ddd, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.91-4.06 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 6.09 (t, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H) ppm.

Beispiel 123

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

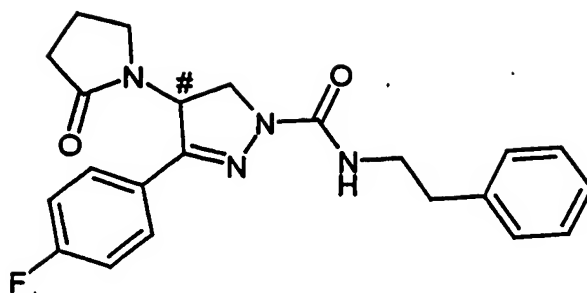


Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.6% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 6.51$ min.

Beispiel 124

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

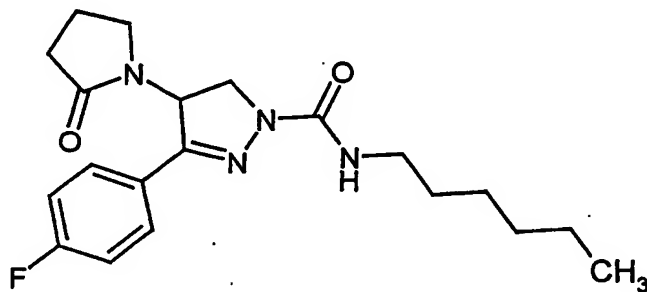


Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 12.30$ min.

Beispiel 125

3-(4-Fluorphenyl)-N-hexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäure-amid



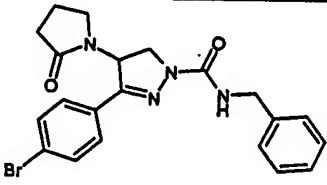
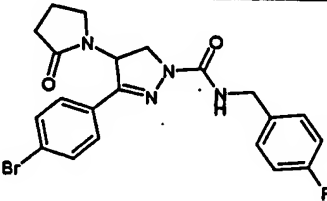
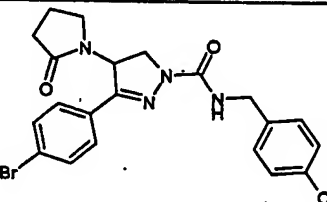
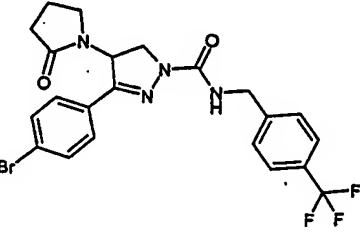
Eine Lösung von 50 mg (0.20 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 31 mg (0.24 mmol) Hexylisocyanat gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Eingengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 31 mg (39% d. Th.) des Produktes.

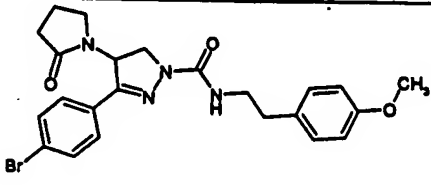
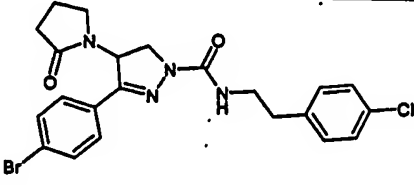
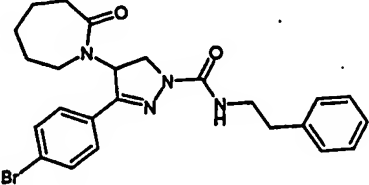
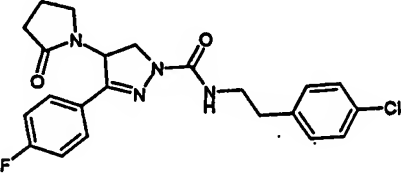
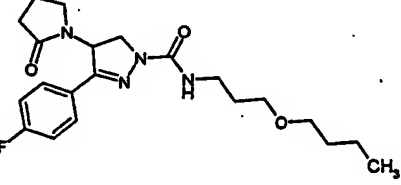
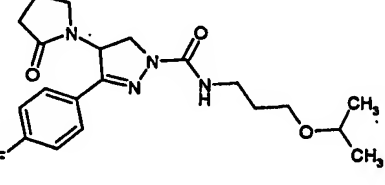
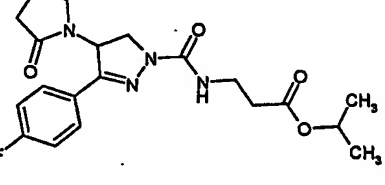
HPLC (Methode 3): $R_t = 2.55$ min

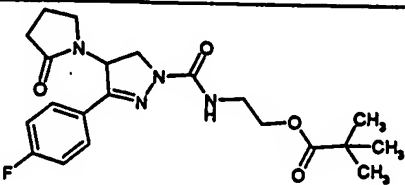
MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, 3H), 1.20-1.46 (m, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.73-2.08 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 3.22-3.39 (m, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 5.93-6.09 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H) ppm.

- 5 In Analogie zu Beispiel 122 werden die Verbindungen der Beispiele 126 bis 137 hergestellt.

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R_t [min] (Methode)	Masse
126		55%	4.63 (1)	458 DCI(NH_3) [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$
127		35%	4.68 (1)	459 ESIpos [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
128		30%	4.85 (1)	492 DCI(NH_3) [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$
129		24%	4.79 (1)	509 ESIpos [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse
130		50%	3.20 (3)	487 ESIpos [M+H] ⁺
131		54%	3.47 (3)	485 ESIpos [M+H] ⁺
132		44%	3.41 (3)	491 ESIpos [M+H] ⁺
133		61%	4.67 (1)	429 ESIpos [M+H] ⁺
134		32%	3.41 (3)	491 ESIpos [M+H] ⁺
135		40%	2.14 (3)	391 ESIpos [M+H] ⁺
136		39%	2.10 (3)	405 ESIpos [M+H] ⁺

Beispiel	Struktur	Ausbeute	R _t [min] (Methode)	Masse
137		37%	2.23 (3)	419 ESIpos [M+H] ⁺

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Abkürzungen:

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

In vitro Assays

a) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test

Die Identifizierung von Agonisten des humanen Protease Aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer embryonalen Nierenzelle des Menschen (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv eine modifizierte Form des calcium-sensitiven Photoproteins Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der freien Calcium-Konzentration im inneren mitochondrialen Kompartiment Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327).

Zusätzlich exprimiert die Zelle stabil den endogenen humanen PAR1-Rezeptor sowie den endogenen purinergen Rezeptor P2Y2. Die resultierende PAR1-Testzelle reagiert auf Stimulation des endogenen PAR1 oder P2Y2-Rezeptors mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszenz mit einem geeigneten Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, 17, 235-237).

Für die Prüfung der Substanz-Spezifität wird deren Wirkung nach Aktivierung des endogenen PAR1-Rezeptors mit der Wirkung nach Aktivierung des endogenen purinergen P2Y2-Rezeptors verglichen, der den gleichen intrazellulären Signalweg nutzt.

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage (48 Std.) vor dem Test in Kulturmedium (DMEM F12, ergänzt mit 10% FCS, 2 mM Glutamine, 20 mM HEPES, 1,4mM Pyruvat, 0,1mg/ml Gentamycin, 0,15% Na-Bicarbonat; BioWhittaker Cat.# BE04-687Q; B-4800 Verviers, Belgien) in 384-Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 20 Glucose, 20 HEPES), das zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (25 µM) und Glutathion (4 mM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte anschließend für weitere 3-4 Stunden inkubiert. Dann werden die Testsubstanzen auf die Mikrotiterplatte pipettiert und 5 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Wells der Mikrotiterplatte wird die Platte in das Luminometer transferiert, eine PAR1-Agonist-Konzentration, die EC₅₀ entspricht, zugesossen und sofort das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Zur Unterscheidung einer Antagonist-Substanzwirkung von einer toxischen Wirkung wird unmittelbar anschliessend der endogene purinerge Rezeptor mit Agonist aktiviert (ATP, 10 µM Endkonzentration) und das resultierende Lichtsignal gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

Tabelle A:

Bsp. Nr.	IC ₅₀ [nM]
41	2.2
79	3
102	15
119	220
132	4.1

b) Thrombozytenaggregation

5

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Thrombozytenaggregation beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8 % (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Citrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

10

15

20

Für die Aggregationsmessungen werden Aliquots des plättchenreichen Plasmas mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Aggregation durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195) bei 37°C bestimmt. Die SFLLRN-Konzentration, die zur maximalen Aggregation führt, wird jeweils für jeden Spender individuell ermittelt.

Zur Berechnung der inhibitorischen Wirkung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des

Agonisten in Gegenwart und Abwesenheit von Prüfsubstanz ermittelt und die Inhibition berechnet. Aus den Inhibitionskurven wird die Konzentration berechnet, die die Aggregation zu 50 % hemmt.

5 c) **Stimulation gewaschener Thrombozyten und Analyse im FACS**
(Fluorescence Associated Cell Sorter)

Isolierung gewaschener Thrombozyten:

10 Humanes Vollblut wird mittels Venenpunktion von freiwilligen Spendern gewonnen und in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) überführt, die als Anti-koagulans Natriumcitrat enthalten (1 Teil Natriumcitrat 3.8 % + 9 Teile Vollblut). Die Monovetten werden bei 900 Umdrehungen pro Minute und 4°C über einen Zeitraum von 20 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments, Deutschland; Megafuge 1.0RS). Das plättchenreiche Plasma wird vorsichtig abgenommen und in ein 15 50 ml-Falconröhrchen überführt. Nun wird das Plasma mit ACD-Puffer (44 mM Natriumcitrat, 20.9 mM Zitronensäure, 74.1 mM Glucose) versetzt. Das Volumen des ACD-Puffers entspricht einem Viertel des Plasmavolumens. Durch zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C werden die Thrombozyten sedimentiert. Danach wird der Überstand vorsichtig abdekantiert und verworfen. Die präzipitierten Thrombozyten werden zunächst vorsichtig mit einem Milliliter Waschpuffer 20 (113 mM Natriumchlorid, 4 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 24 mM Natriumdihydrogenphosphat, 4 mM Kaliumchlorid, 0.2 mM Ethylenglycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N,N'-tetraessigsäure, 0.1 % Glucose) resuspendiert und dann mit Waschpuffer auf ein Volumen aufgefüllt, das dem der Plasmamenge entspricht. Der Waschvorgang wird ein zweites Mal durchgeführt. Nachdem die Thrombozyten durch eine 25 erneute zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C präzipitiert worden sind, werden sie vorsichtig in einem Milliliter Inkubationspuffer (134 mM Natriumchlorid, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2.9 mM Kaliumchlorid, 0.34 mM Natriumdihydrogencarbonat, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose, 2 mM Calciumchlorid und 2 mM Magnesiumchlorid) resuspendiert und mit Inkubationspuffer auf eine 30 Konzentration von 300.000 Thrombozyten pro µl eingestellt.

FACS-Färbung und Stimulierung der humanen Thrombozyten mit humanem α -Thrombin in Gegenwart oder Abwesenheit eines PAR-1-Antagonisten:

- 5 Die Thrombozytensuspension wird mit der zu prüfenden Substanz bzw. des entsprechenden Lösungsmittels für 10 Minuten bei 37°C vorinkubiert (Eppendorf, Deutschland; Thermomixer Comfort). Durch Zugabe des Agonisten (0.5 μ M bzw. 1 μ M α -Thrombin; Kordia, Niederlande, 3281 NIH Units/mg; oder 30 μ g/ml Thrombin receptor activating peptide (TRAP6); Bachem, Schweiz) bei 37° und unter
- 10 Schütteln von 500 Umdrehungen pro Minute wird die Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2.5, 5, 10 und 15 Minuten wird jeweils ein Aliquot von 50 μ l entnommen und in einen Milliliter einfach-konzentrierte CellFix™-Lösung (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) überführt. Zur Fixierung der Zellen werden sie 30 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert.
- 15 Durch eine zehnminütige Zentrifugation bei 600 g und 4°C werden die Thrombozyten präzipitiert. Der Überstand wird verworfen und die Thrombozyten werden in 400 μ l CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) resuspendiert. Ein Aliquot von 100 μ l wird in ein neues FACS-Röhrchen überführt. 1 μ l des thrombozyten-identifizierenden Antikörpers und 1 μ l des aktivierungszustands-
- 20 detektierenden Antikörpers werden mit CellWash™ auf ein Volumen von 100 μ l aufgefüllt. Diese Antikörperlösung wird dann zur Thrombozytensuspension gegeben und 20 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Im Anschluss an die Färbung wird das Ansatzvolumen durch Zugabe von weiteren 400 μ l CellWash™ erhöht.
- 25 Zur Identifizierung der Thrombozyten wird ein fluorescein-isothiocyanat-konjugierter Antikörper eingesetzt, der gegen das humane Glykoprotein IIb (CD41) gerichtet ist (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 0649). Mit Hilfe des phycoerythrin-konjugierten Antikörpers, der gegen das humane Glykoprotein P-
- 30 Selektin (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 1759) gerichtet ist, lässt sich der Aktivierungszustand der Thrombozyten bestimmen. P-Selektin (CD62P) ist in den α -

Granula ruhender Thrombozyten lokalisiert. Es wird jedoch nach *in-vitro*- bzw. *in-vivo*-Stimulierung zur äußeren Plasmamembran translokalisiert.

FACS-Messung und Auswertung der FACS-Daten:

5

Die Proben werden im Gerät FACSCalibur™ Flow Cytometry System der Firma Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA, vermessen und mit Hilfe der Software CellQuest, Version 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) ausgewertet und graphisch dargestellt. Das Maß der Thrombozytenaktivierung wird durch den Prozentsatz der CD62P-positiven Thrombozyten (CD41-positive Ereignisse) bestimmt. Es werden von jeder Probe 10.000 CD41-positive Ereignisse gezählt.

10

15

Die inhibitorische Wirkung der zu prüfenden Substanzen wird anhand der Reduktion der Thrombozytenaktivierung berechnet, die sich auf die Aktivierung durch den Agonisten bezieht.

Ex vivo Assay

20

Thrombozytenaggregation (Meerschweinchen)

25

Meerschweinchen (Stamm: Dunkin Hartley) werden in wachem oder narkotisiertem Zustand oral, intravenös oder intraperitoneal mit Prüfsubstanzen in geeigneter Formulierung behandelt. Als Kontrolle werden andere Meerschweinchen in identischer Weise mit dem entsprechenden Vehikel behandelt. Nach je nach Applikationsart unterschiedlich langer Zeit wird aus den tief narkotisierten Tieren Blut durch Punktion des Herzens oder der Aorta gewonnen. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8 % (1 Teil Citratlösung + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Zitrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

30

Die Aggregation wird durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN, 50 µg/ml) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195) bei 37°C bestimmt.

Zur Aggregationsmessung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten ermittelt. Die inhibitorische Wirkung der verabreichten Prüfsubstanzen in den behandelten Tieren wird durch die Reduktion der Aggregation, bezogen auf den Mittelwert der Kontrolltiere, berechnet.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel
5 (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml
orale Suspension.

10 **Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der
Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Ab-
schluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

15 **Intravenös applizierbare Lösung:**

Zusammensetzung:

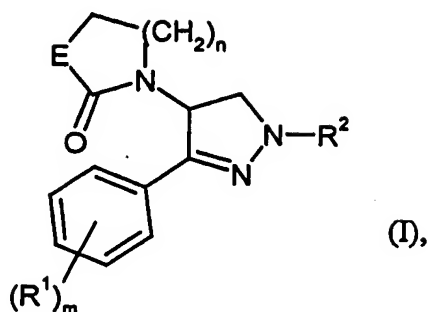
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser
für Injektionszwecke.

20 **Herstellung:**

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem
Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser
0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen
25 abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



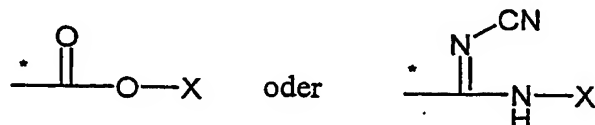
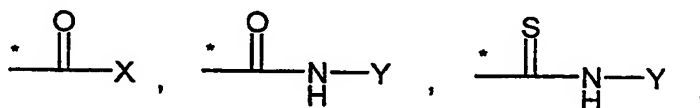
in welcher

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel

steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1-C_8) -Alkylen- R^4 steht,

Y für R^3 oder (C_1-C_8) -Alkylen- R^4 steht,

R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_6-C_{10}) -Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebene

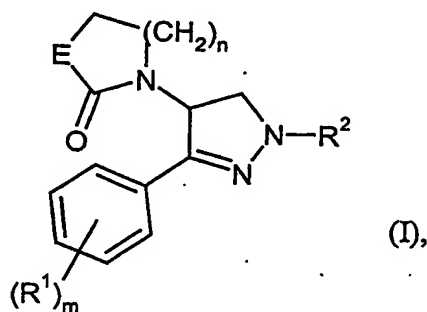
nenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Amino-carbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

2. Verbindung der Formel



in welcher

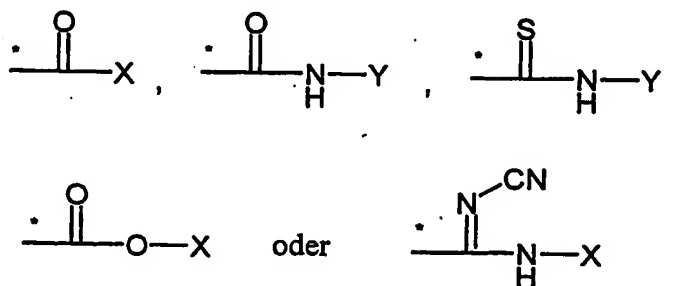
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R^4 für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_6-C_{10}) -Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 2,

in welcher

5

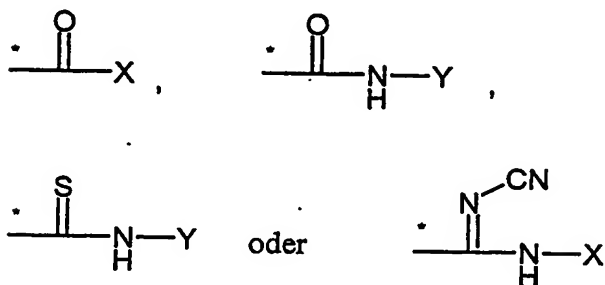
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl oder Alkoxy steht,R² für eine Gruppe der Formel

15



steht,

wobei

20

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

25

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, Naphthyl, Phenylloxy, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino-

carbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkyl-
carbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5

4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3,

in welcher

10

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

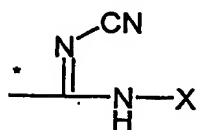
m für 0 oder 1 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

15

R¹ für Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



20

steht,

wobei

25

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

5

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

10

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

15

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

20

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

25

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 2 bis 4,

in welcher

E für Methylen steht,

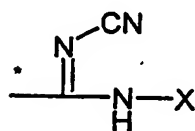
30

m für 1 steht,

n für 1 steht,

R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

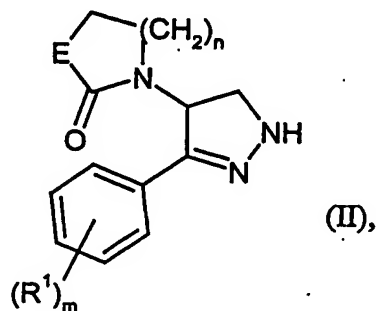
wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel

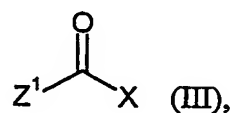


in welcher

R¹, E, m und n die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist und

Z¹ für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

5

oder

[B] mit Verbindungen der Formel



10

in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

15

oder

[C] mit Verbindungen der Formel



20

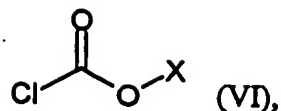
in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

25

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

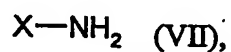


in welcher

5 X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

10 [E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel



in welcher

15 X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt werden.

20 7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 2 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

25 8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

- 5
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert.
11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
- 10
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

Pyrazoline

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Pyrazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.